

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



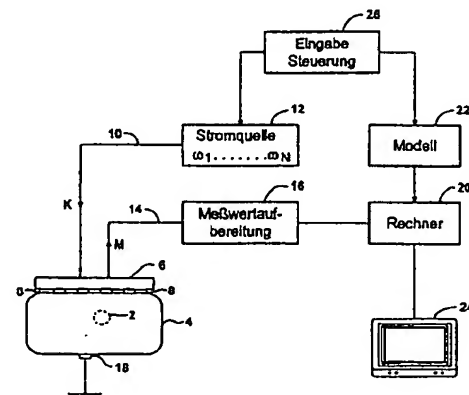
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61B 5/05	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/48422 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. September 1999 (30.09.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE99/00881 (22) Internationales Anmeldedatum: 24. März 1999 (24.03.99) (30) Prioritätsdaten: 198 12 975.0 24. März 1998 (24.03.98) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Wittelsbacherplatz 2, D-80333 München (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHOLZ, Bernhard [DE/DE]; Brunnenstrasse 19, D-91336 Heroldsbach (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT; Postfach 22 16 34, D-80506 München (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: DE, IL, JP, US. Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	

(54) Title: METHOD FOR LOCALISING AND IDENTIFYING SIGNAL ACTIVITIES OF AT LEAST ONE DELIMITED AREA IN A SECTION OF BIOLOGICAL TISSUE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUM LOKALISIEREN UND IDENTIFIZIEREN VON SIGNALAKTIVITÄTEN MINDESTENS EINES BEGRENZTEN RAUMGEBIETS IN EINEM BIOLOGISCHEN GEWEBEABSCHNITT

(57) Abstract

The invention relates to a method for localising and identifying signal sources of at least one delimited area (2) in a section (4) of biological tissue. According to said method electrical measurement data e_m (relating to potential or current) are measured (16) in several points (8) on a surface of the tissue section (4). These data arise on the tissue section (4) on the basis of a sequence of electrical currents of different frequencies produced by the injection of current into the tissue section and via the voltages between the points (8) on the surface of the tissue section (4). On the basis of the electrical data e_m (relative to potential or current) measured at the measurement points (8) the signal sources characterizing the area (2) are localised and identified by means of a method developed for spatio-temporal measurement values. Instead of the time-dependent measurement values the frequency-dependent potential values ϕ_m (in case of potential measurement) or current values j_m (in case of current measurement) measured at the measurement points (8) are used as input variables. The position and frequency-dependent activities of the signal sources are emitted as output variables.



28 - INPUT CONTROL
 12 - POWER SOURCE
 16 - MEASURED VALUE PROCESSING
 22 - MODEL
 20 - COMPUTER

(57) Zusammenfassung

Bei einem Verfahren zum Lokalisieren und Identifizieren von Signalquellen mindestens eines begrenzten Raumgebiets (2) in einem biologischen Gewebeabschnitt (4) werden elektrische Messdaten e_m (Potential- oder Stromdaten) an mehreren Orten (8) auf einer Oberfläche des Gewebeabschnittes (4) gemessen (16), die sich aufgrund einer Folge von durch Stromeinspeisungen in den Gewebeabschnitt bzw. durch Spannungen zwischen Oberflächenorten (8) des Gewebeabschnittes (4) erzeugten elektrischen Strömen mit unterschiedlicher Frequenz durch den Gewebeabschnitt (4) einstellen. Aus den an den Messorten (8) gemessenen elektrischen Daten (Potential- bzw. Stromdaten) e_m werden mit Hilfe eines für raum-zeitliche Messwerte entwickelten Verfahrens die das Raumgebiet (2) charakterisierenden Signalquellen lokalisiert und identifiziert. Dabei werden anstelle der zeitabhängigen Messwerte die an den Messorten (8) gemessenen frequenzabhängigen Potentialwerte ϕ_m (bei Potentialmessung) bzw. Stromwerte j_m (bei Strommessung) als Eingangsgrößen verwendet. Als Ausgangsgrößen werden Ort und frequenzabhängige Aktivitäten der Signalquellen ausgegeben.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LJ	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Beschreibung

Verfahren zum Lokalisieren und Identifizieren von Signalaktivitäten mindestens eines begrenzten Raumgebiets in einem biologischen Gewebeabschnitt

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zum Lokalisieren und Identifizieren von Signalaktivitäten mindestens eines begrenzten Raumgebiets in einem biologischen Gewebeabschnitt, welches Raumgebiet eine vom übrigen Gewebeabschnitt verschiedene elektrische Impedanz besitzt, wobei der übrige Abschnitt eine im wesentlichen räumlich konstante elektrische Impedanz aufweist.

Eine nichtinvasive Bestimmung der elektrischen Impedanz bzw. die Verteilung der elektrischen Impedanz innerhalb eines biologischen Gewebeabschnitts kann mit Verfahren der elektrischen Impedanztomographie (EIT) ermittelt werden. Das Verfahren ist z.B. beschrieben in dem Artikel von B. H. Brown und D. C. Barber: „Electrical Impedance Tomography; the Construction and Application to Physiological Measurement of Electrical Impedance Images“, erschienen in Medical Progress through Technology, Vol. 13, Seiten 69 bis 75, erschienen 1987 bei Martinus Nijhoff Publishers, Boston. Dem zu untersuchenden Gewebeabschnitt werden über applizierte Elektroden Wechselströme mit Frequenzen im Bereich von 10 Hz bis 50 kHz aufgeprägt, wobei von verschiedenen Arbeitsgruppen unterschiedliche engere Frequenzbereiche benutzt werden. Aus den sich dabei auf der Körperoberfläche einstellenden Potentialen werden in einer tomographischen Rekonstruktion Schnittbilder der Leitfähigkeits- oder Impedanzverteilung berechnet. Bei der Rekonstruktion wird von einem Modell des Gewebeabschnitts ausgegangen, worin zunächst eine homogene Leitfähigkeit oder Impedanz vorhanden ist.

Zur Erstellung von körpergerechten Modellen werden zumeist Literaturwerte der elektrischen Impedanz genommen, die ex vivo an Präparaten oder in einmaligen in vivo-Untersuchungen bevorzugt am Tiermodell gewonnen wurden.

5

Die elektrische Impedanz, ihre relative Größe in bestimmten Bereichen sowie ihre zeitliche Änderung kann für eine medizinische Diagnose herangezogen werden. So können z.B. in der Tumordiagnostik sowie in Verbindung mit der Gabe von Medikamenten und anderen Therapiemaßnahmen Abweichungen der elektrischen Impedanz von Normalwerten bzw. Normalverteilungen ausgewertet werden.

10

Die US-PS 5 184 624, GB-OS 2 273 987 und die US-PS 5 588 429 beziehen sich auf Verfahren der Elektrischen Impedanz-Tomographie (EIT). Dies bedeutet: aus den Meßdaten - hier: Potentialwerte - werden vermöge von Rekonstruktionsverfahren Impedanz-Bilder errechnet. Diese Bilder sind dadurch gekennzeichnet, daß sie aus einer vorgegebenen Zahl von Bildelementen (Pixel) bestehen, denen durch das Rekonstruktionsverfahren Impedanzwerte zugewiesen werden.

15

20

Mit dem in dem US-Patent 5,184,624 beschriebene Rekonstruktionsverfahren kann die äußere Form eines Gewebeabschnitts bestimmt werden. Mehrere Elektroden werden auf der Oberfläche des Gewebeabschnitts platziert. Über jeweils ein Elektrodenpaar werden elektrische Ströme in den Gewebeabschnitt geleitet. Aus den sich dadurch einstellenden Potentialen auf der Oberfläche werden die Abstände der Elektroden zueinander und damit die äußere Kontur bestimmt. Ist die äußere Kontur des Gewebeabschnitts bekannt, kann ein tomographisches Bild der internen Struktur auf der Basis der elektrischen Impedanztomographie konstruiert werden.

25

30

In der GB-OS 2 273 987 wird eine verbesserte Methode der Datenaufnahme vorgeschlagen. Die gewonnenen Daten werden wiederum zur Rekonstruktion eines tomographischen Impedanzbildes genutzt.

5

In der US-PS 5 588 429 geht um Methoden zur Erzeugung optimaler Strommuster, welche vermöge der um auf dem Körperumfang angebrachten Elektroden in den Körper injiziert werden, um verbesserte Daten für einen Rekonstruktionsalgorithmus zu gewinnen.

10

Bei den bekannten Verfahren der elektrischen Impedanztomographie (EIT) werden demnach Bilder des Untersuchungsgebiets rekonstruiert, bei denen jedem Bildelement (Pixel) entsprechend der anatomischen Lage elektische Leitfähigkeitswerte zugeordnet sind.

15

In dem Artikel von Y. Kinouchi et al "Fast in vivo Measurements of local tissue impedance using needle electrodes" in Medical & Biological Engineering & Computing, Bd. 35 (Sept. 1997), Seite 486 bis 492, sind in vivo Messungen von lokalen Gewebeeinimpedanzen mit einer Nadelelektrode beschrieben. Diese Messungen sind mit mehreren Frequenzen durchgeführt, um die gewebespezifischen Kurven zu erhalten. Diese Kurven entsprechen dem bekannten Cole-Cole-Plot.

20

25

In dem Beitrag von Seppo Ahlfors und Risto Ilmoniemi: "Magnetic Imaging of Conductivity", erschienen in Proceedings of Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Vol. 14, Paris 1992, pp. 1717 - 1718, wird ein Verfahren vorgestellt, womit eine Leitfähigkeitsverteilung innerhalb eines Objekts geschätzt werden kann. Über Oberflächen Elektroden wird in dem Objekt ein Strom injiziert, dessen Magnetfeld gemessen und ausgewertet wird.

30

35

Im Gegensatz zur EIT wird dieses Verfahren magnetische Impe-

danztomographie (MIT) genannt. Die Impedanzverteilung wird mit Lokalisierungsverfahren bestimmt, wie sie auf dem Gebiet des Biomagnetismus entwickelt wurden. Dabei wird von dem Ansatz ausgegangen, daß sich das magnetische Feld durch Leitfähigkeitänderungen so ändert, als ob am Ort der Leitfähigkeitsänderung eine äquivalente Stromquelle angeordnet wäre.

Der Artikel von Mosher, Lewis und Leahy: „Multiple Dipole Modeling and Localization from Spatio-Temporal MEG Data“, erschienen in IEEE Transactions on Biomedical Engineering, Vol. 39, No. 6, June 1992, pp. 541-557, beschreibt ein Verfahren zur Rekonstruktion von Stromdipolen, um Aktivitäten im Gehirn zu erklären. Mit Hilfe eines Modells wird dort gezeigt, wie die Bestimmung der Parameter zerlegt werden kann in die Bestimmung von zeitinvarianten Parametern und einer sich daran anschließenden linearen Bestimmung der verknüpften zeitveränderlichen Parameter. Dieses Verfahren ist ein Spezialfall des bekannten MULTiple SIGNAL Classification (MUSIC) Verfahrens, wobei die Orte von mehreren Dipolen mittels eines Eindipol-Modells über eine Abtastung von allen potentiellen Orten gefunden werden.

In dem Artikel von T. Elbert, M. Junghöfer, B. Scholz und S. Schneider: „The Separation of Overlapping Neuromagnetic Sources in First and Second Somatosensory Cortices“, erschienen in Brain Topography, Volume 7, No. 4, 1995, pp. 275-282, ist ein Verfahren beschrieben, mit dem elektrophysiologische Aktivitäten lokalisiert und klassifiziert werden können. Dazu werden orts- und zeitaufgelöst von den elektrophysiologischen Aktivitäten erzeugte Magnetfeldwerte gemessen, die in einer raum-zeitlichen Meßdatenmatrix angeordnet werden. Eine Singulärwertzerlegung dieser Matrix erlaubt es, den M-dimensionalen Meßdatenraum (M ist die Anzahl der Sensoren) in einen Signalraum und einen dazu orthogonalen Raum zu zerlegen. Die Dimension des Signalraumes ist durch eine Zahl von signifi-

- kanten, linear unabhängigen Quellenaktivitäten gegeben, welche sich aus der Zahl der numerisch dominanten Singulärwerte ergibt. Eine Ortsbestimmung der Quellenaktivitäten besteht darin, an jedem Ort des diskretisierten Untersuchungsgebiets
- 5 - auf der Basis eines biophysikalischen Modells - theoretische Magnetfeldwerte infolge eines dort platzierten Einheitsdipols auszurechnen und festzustellen, inwiefern ein damit gebildeter theoretischer Datenvektor Element des eingangs bestimmten Signalraums ist. Dies erfolgt dort über ein lineares
- 10 Gleichungssystem, das die Basisvektoren des Signalraums und das oben schon erwähnte theoretische Magnetfeld des Einheitsdipols mittels unbekannter und zu bestimmender Koeffizienten und des zu bestimmenden Einheitsdipolmoments in Beziehung setzt. Das Maß für die Zugehörigkeit des theoretischen Daten-
- 15 vektors zum Signalraum ist eine Zielfunktion, die die Quadratsumme der Differenzen zwischen den theoretischen Magnetfeldwerten und den Meßwerten ist, die sich aus der berechneten Linearkombination von Signalraum-Basisvektoren ergeben. Als Ergebnis der Analyse der Zielfunktion erhält man die Orte
- 20 von Dipolen im Modell. Das Zeitverhalten der Dipole ergibt sich aus einer Auflösung eines Gleichungssystems, worin die zu bestimmende Zeitabhängigkeit der Dipole über das Führungsfeld die Meßwerte nachgebildet wird.
- 25 Der Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zum Lokalisieren und Identifizieren von Signalaktivitäten mindestens eines begrenzten Raumgebiets in einem Gewebeabschnitt anzugeben.
- 30 Die Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren mit den Schritten:
- Messen (102) von elektrischen Potentialwerten ϕ_m bzw. Stromwerten j_m an mehreren Meßorten $1 \leq m \leq M$ auf einer
- 35 Oberfläche des Gewebeabschnittes (4), welche Potentialwer-

- te sich aufgrund einer Folge von elektrischen Strömen bzw. elektrischen Spannungen mit unterschiedlicher Frequenz ω_i mit $1 \leq i \leq N$ durch den Gewebeabschnitt bzw. welche Stromwerte sich aufgrund einer Folge von elektrischen Spannungen mit unterschiedlicher Frequenz ω_i mit $1 \leq i \leq N$ zwischen mindestens einer Referenzelektrode und mindestens einer Meßelektrode, die sich auf der Oberfläche des Gewebeabschnittes befinden, einstellen.
- 10 - Lokalisieren und Identifizieren von das Raumgebiet charakterisierenden Signalquellen aus den an den Meßorten gemessenen Potential- bzw. Stromwerten ϕ_m bzw. j_m mit Hilfe eines für raumzeitliche Meßwerte entwickelten Verfahrens, wobei anstelle der zeitabhängigen Meßwerte die an den Meßorten gemessenen frequenzabhängigen Potentialwerte ϕ_m bzw.
- 15 Stromwerte j_m als Eingangsgrößen verwendet werden und wobei Ausgangsgrößen Ort und frequenzabhängige Aktivität der Signalquellen ausgegeben werden.
- 20 Dieses Verfahren erlaubt eine Lokalisierung (Bestimmung des Ortes) und eine Charakterisierung (Bestimmung von äquivalenten Dipolmomenten) von räumlich begrenzten Leitfähigkeitsgebieten, die eine andere Leitfähigkeit aufweisen als die Umgebung. Bei einer gewebetypischen Frequenzabhängigkeit einer
- 25 Signalaktivität des Dipols sind somit Gewebedifferenzierungen möglich. Dabei werden auf dem Biomagnetismusgebiet entwickelte Verfahren, wie z. B. die eingangs angegebenen Verfahren von Mosher, Lewis und Leahy oder von Elbert, Junghöfer, Scholz und Schneider, entsprechend adaptiert.
- 30 Zum besseren Verständnis soll zunächst der physikalische Hintergrund des erfindungsgemäßen Verfahrens erläutert werden.

Durch ein elektrisches Feld treten an Grenzflächen unterschiedlicher Leitfähigkeiten bzw. Dielektrizitätszahlen elektrische Polarisationsvorgänge auf. Diese Polarisationsvorgänge bewirken, daß ein räumlich begrenztes Gebiet - z.B. eine Kugel - mit einer anderen Leitfähigkeit als die Umgebung elektrisch polarisiert und durch das zusätzliche Polarisationsfeld das ursprüngliche elektrische Feld verändert wird.

So entspricht das Polarisationsfeld der dielektrischen Kugel in einem unendlichen Medium dem elektrischen Feld eines punktförmigen Dipols. Ein punktförmiger Dipol ist i.a. durch sechs Parameter charakterisiert: den drei Ortskoordinaten und den drei Komponenten des Dipolmomentenvektors.

Der Dipolmomentenvektor hat die Richtung des ursprünglichen elektrischen Feldes. Der Betrag des Dipolmomentenvektors ist proportional zur Stärke des ursprünglichen elektrischen Feldes, zur Differenz der Dielektrizitätskonstanten der Kugel und ihrer Umgebung und schließlich noch proportional zum Kugelvolumen.

Im Falle von räumlich begrenzten Leitfähigkeits- bzw. Dielektrizitätsinhomogenitäten in einem endlichen Volumenleiter, beispielsweise bös- oder gutartige Läsionen in einem Raumgebiet des menschlichen Körpers, treten ebenfalls Polarisationsvorgänge im Bereich der Inhomogenitäten auf. Die Inhomogenitäten können demzufolge durch elektrische Dipole, d.h. durch sechs Parameter, beschrieben werden. Das Konzept der Modellierung von Leitfähigkeitsunterschieden mittels Dipole ist in der Literatur bekannt. Hier wird auf den eingangs erwähnten Aufsatz von Ahlfors und Ilmoniemä verwiesen.

Ferner sei noch darauf hingewiesen, daß die elektrische Leitfähigkeit i.a. eine komplexe (der Begriff komplex ist hier im mathematischen Sinne verwendet) Größe ist und sich aus der

Gleichstrom-Leitfähigkeit und der i.a. komplexen, relativen Dielektrizitätskonstanten zusammensetzt.

Infolge von Relaxationsprozessen hängt die Dielektrizitätskonstante von der Frequenz des angelegten elektrischen Feldes ab. Diese Frequenzabhängigkeit wird oftmals als Cole-Cole-Plot dargestellt: der Imaginärteil der Dielektrizitätskonstante wird gegen den Realteil der Dielektrizitätskonstante mit der Frequenz ω als Parameter aufgetragen. Die Kurve ist im Idealfall ein Kreissegment.

Da sowohl die Relaxationsprozesse als auch die Gleichstrom-Leitfähigkeit gewebespezifisch sind, ist die elektrische Leitfähigkeit hinsichtlich ihrer Werte und ihrer Frequenzabhängigkeit eine gewebespezifische physikalische Größe.

Insbesondere zeigen Messungen, daß sowohl bös- als auch gutartige Gewebeveränderungen sowohl untereinander als auch gegenüber dem gesunden Umgebungsgewebe unterschiedliche elektrische Leitfähigkeiten haben.

Die Tatsache unterschiedlicher Leitfähigkeiten der verschiedenen Gewebearten im menschlichen Körper kann zur biomedizinischen Bildgebung und anderen diagnostischen Verfahren genutzt werden.

Eine vorteilhafte Ausgestaltung zeichnet sich dadurch aus, daß zum Lokalisieren und Identifizieren der Signalquellen ein Modell des Gewebeabschnittes in Form eines vektoriellen Führungsfeldes $\vec{L}(\vec{r}_s)$ bereitgestellt wird, welches abhängig ist von der Art der Meßdaten (Potential- bzw. Stromdaten) und von in dem Volumenleiter angeordneten potentiellen Signalorten \vec{r}_s und den Meßorten entsprechenden Modell-Meßorten \vec{r}_m auf der Oberfläche des Volumenleiters, daß die gemessenen Poten-

- tialwerte zerlegt werden in Signalwerte, die als Basisvektoren $\underline{u}_1, \dots, \underline{u}_n, \dots, \underline{u}_{N_{\text{dom}}}$ zu einem Signalraum U_{sig} gehören, und weitere Werte, die zu einem zum Signalraum U_{sig} orthogonalen Raum U_{sig}^\perp gehören, daß für jeden potentiellen Signalort \vec{r}_s
- 5 im Volumenleiter ein mit dem Führungsfeld $\vec{L}(\vec{r}_s)$ verknüpfter Einheitsvektor \hat{d} einer Signalaktivität und mit den Basisvektoren \underline{u}_n verknüpfte Koeffizienten c_n so bestimmt werden, daß für alle Modell-Meßorte \vec{r}_m eine bestmögliche Übereinstimmung zwischen dem Modell des Gewebeabschnitts und den Signalwerten
- 10 besteht, daß für jeden potentiellen Signalort \vec{r}_s ein Wert einer Zielfunktion F bestimmt wird, welche Zielfunktion Abweichungen zwischen dem Modell und den Signalwerten umfaßt, daß jedes Minimum der Zielfunktion als Ort $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_s$ einer
- Signalaktivität $\vec{d}_1, \dots, \vec{d}_s$ identifiziert wird und daß aus den
- 15 elektrischen Meßdaten $\underline{e}(\omega) = (e_1(\omega), \dots, e_M(\omega))^T$, welche je nach der den Elektroden nachgeschalteten Meßdatenerfassungselektronik entweder Potentialwerte ϕ_m oder Stromwerte j_m sein können, und den durch die Orte $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_s$ der Signalaktivitäten $\vec{d}_1, \dots, \vec{d}_s$ bestimmten, meßwerttypabhängigen Führungsfelder $\vec{L}(\vec{r}_1), \dots, \vec{L}(\vec{r}_s)$
- 20 eine Frequenzabhängigkeit $\vec{d}_1(\omega), \dots, \vec{d}_s(\omega)$ jeder Signalaktivität bestimmt wird. Dieser Ansatz hat den Vorteil, daß gegenüber der tomographischen Leitfähigkeitsrekonstruktion weniger Parameter zur Lokalisierung und Charakterisierung von Raumgebieten mit von der Umgebung unterschiedlicher Leitfähigkeit
- 25 bestimmt werden müssen.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung zeichnet sich dadurch aus, daß die Basisvektoren \underline{u}_n im Signalraum U_{sig} über eine Singulärwertzerlegung der als Matrix \mathbf{E} vorliegenden elektrischen Meßdaten (gemessene Potential- bzw. Stromwerte)

5

$$E = \begin{pmatrix} e_1(\omega_1) & \cdots & e_1(\omega_N) \\ \vdots & & \vdots \\ e_M(\omega_1) & \cdots & e_M(\omega_N) \end{pmatrix}$$

gemäß

10

$$E = USV^T$$

bestimmt werden, wobei U eine nur von Indices der Meßorte abhängige Matrix, S eine diagonale Singulärwertmatrix und V eine nur von Frequenzindices abhängige Matrix darstellt, und
 15 daß als Basisvektoren nur die Spaltenvektoren \underline{u}_n mit $1 \leq n \leq N_{\text{dom}}$ der Matrix U weiterbearbeitet werden, die mit numerisch dominanten Singulärwerten verknüpft sind, wobei N_{dom} Index des letzten numerisch dominanten Singulärwerts bedeutet.
 Die Singulärwertzerlegung an sich ist ein mathematisches
 20 Standardverfahren zur Analyse nichtquadratischer Matrizen.
 Singulärwerte sind Verallgemeinerungen der Eigenwerte bei quadratischen Matrizen.

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung zeichnet sich dadurch
 25 aus, daß der mit dem Führungsfeld verknüpfte Einheitsvektor und die mit den Basisvektoren verknüpften Koeffizienten als Lösungen eines Gleichungssystems im Sinne des Gaußschen Quadratmittelverfahrens

30

$$\sum_{n=1}^{N_{\text{dom}}} c_n \begin{pmatrix} \vec{r} \\ r_s \end{pmatrix} \underline{u}_n \cong \underline{\underline{L}} \begin{pmatrix} \vec{r} \\ r_s \end{pmatrix} \cdot \hat{d}$$

bestimmt werden, wobei N_{dom} die Anzahl der numerisch dominanten Singularwerte ist. Das Gleichungssystem drückt das theoretisch berechnete Magnetfeld, wie es auf der rechten Gleichungsseite angegeben ist, durch eine Linearkombination von Basisvektoren des Signalraums, wie es auf der linken Gleichungsseite angegeben ist, aus. Existiert für die Koeffizienten c_n und für das Einheitsdipolmoment am betrachteten Ort eine von Null verschiedene Lösung, so bedeutet dies, daß an diesem Ort der Datenvektor des Modellmagnetfeldes ganz oder teilweise im Signalraum liegt. Das Maß für diese Zugehörigkeit ist der Wert der Zielfunktion. Zwar könnte auch mit dem von Mosher, Lewis und Leahy zum Biomagnetismus angegebenen Projektionsverfahren festgestellt werden, ob der Modell-

15 Datenvektor im Signalraum liegt oder nicht, jedoch bietet das vorstehende Verfahren den Vorteil, daß das Gleichungssystem explizit lösbar ist und somit weniger Rechenzeit benötigt.

Bei einer weiteren vorteilhaften Ausgestaltung wird die Zielfunktion gemäß dem Zusammenhang

$$F = \left\| \sum_{n=1}^{N_{\text{dom}}} c_n \begin{pmatrix} \vec{r}_s \end{pmatrix} \underline{u}_n - \underline{L} \begin{pmatrix} \vec{r}_s \end{pmatrix} \cdot \underline{d} \right\|^2$$

bestimmt und die Minima der Zielfunktion werden an den Orten $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_S$ als Orte tatsächlicher Signalaktivität bestimmt.

25

Eine weitere vorteilhafte Ausgestaltung zeichnet sich dadurch aus, daß die Frequenzabhängigkeit der Signalaktivitäten

$\underline{d} = (\vec{d}_1, \dots, \vec{d}_S)$ an den Orten $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_S$ gemäß dem Zusammenhang

30

$$\underline{d}(\omega) = (\Lambda^T \Lambda)^{-1} \Lambda^T \underline{g}(\omega)$$

bestimmt werden, wobei

$$\Lambda = (\underline{\bar{L}}(\bar{r}_1), \dots, \underline{\bar{L}}(\bar{r}_s)) \text{ und}$$
$$\underline{e}(\omega) = (e_1(\omega), \dots, e_M(\omega))^T \text{ bedeutet.}$$

Die Erfindung wird im folgenden anhand von fünf Figuren erläutert. Es zeigen:

- Figur 1 in einer Übersichtsdarstellung die wesentlichen Komponenten eines Geräts zum Lokalisieren und Identifizieren von Signalaktivitäten,
- Figur 2 die wesentlichen Verfahrensschritte zum Lokalisieren und Identifizieren von Signalaktivitäten,
- Figur 3 einen in einer Simulation errechneten Feldverlauf bei homogener Leitfähigkeit,
- Figur 4 einen in einer Simulation errechneten Feldverlauf bei einem Subquader mit anderer Leitfähigkeit und
- Figur 5 der Differenzfeldverlauf von FIG 3 und 4.

Das Übersichtsbild in Figur 1 zeigt eine Meß- und Auswertanordnung, womit Signalaktivitäten eines begrenzten Raumgebiets 2 in einem biologischen Gewebeabschnitt 4 lokalisiert und identifiziert werden kann. Dabei ist vorausgesetzt, daß das Raumgebiet 2 eine vom übrigen Gewebeabschnitt 4 verschiedene elektrische Impedanz besitzt, wobei der übrige Gewebeabschnitt 4 eine im wesentlichen räumlich konstante elektrische Impedanz aufweist. Diese Voraussetzungen sind ausreichend gut erfüllt, wenn es sich bei dem biologischen Gewebeabschnitt 4 um eine weibliche Brust und bei dem begrenzten Raumgebiet 2 um einen Tumor handelt.

Zur Meßanordnung gehört ein Applikator 6 mit einer Vielzahl von räumlich verteilt angeordneten Elektroden 8, die mit der Oberfläche des Gewebeabschnitts 4 in Kontakt gebracht werden. In Figur 1 sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nur fünf Elektroden 8 dargestellt, tatsächlich sollten jedoch z.B. auf einer Fläche von $9 \times 9 \text{ cm}^2$ $M = 256$ Elektroden 8 angeordnet sein.

Die Elektroden 8 sind zum einen über Verbindungsleitungen 10 mit einer Stromquelle bzw. einer Spannungsquelle 12 und zum anderen über Verbindungsleitungen 14 mit einer Meßwertaufbereitung 16 verbunden. Auf der dem Applikator 6 gegenüberliegenden Seite des Gewebeabschnittes 4 ist eine Gegenelektrode 18 angeordnet, die ebenfalls mit der Stromquelle 12 im Falle von Potentialmessungen bzw. mit der Spannungsquelle 12 im Falle von Strommessungen und der Meßwertaufbereitung 16 verbunden ist. Es gibt auch die Möglichkeit, einen Teil des Applikators 6 als Gegenelektrode auszugestalten. Mit Hilfe der Strom- bzw. Spannungsquelle 12 werden dem biologischen Gewebeabschnitt 4 über eine Anzahl von K Elektroden 8, wobei $1 \leq K \leq M$ ist, Wechselströme im Falle von Potentialmessungen bzw. Wechselspannungen im Falle von Strommessungen zugeführt, um dort eine räumliche Stromverteilung zu erzeugen. Von den extern eingespeisten Strömen bzw. angelegten Spannungen werden begrenzte Raumgebiete 2, die eine andere Impedanz haben als das umliegende Gewebe 4, in der Weise elektrisch polarisiert, daß die nun polarisierten Raumgebiete 2 annähernd als fokale bioelektrische Signalquellen angesehen werden können.

Die Polarisierung eines solchen Raumgebietes 2 und das dadurch erzeugte elektrische Feld ist in den Fig. 3, 4 und anhand von Simulationsdaten gezeigt. Der simulierte Gewebeabschnitt 4 sei ein aus Fettgewebe bestehender $120 \times 120 \times 56 \text{ mm}^3$ Quader. Das $62 \times 62 \text{ mm}^2$ große Meßelektrodensystem 8 ist auf der $120 \times 120 \text{ mm}^2$ großen Deckfläche des Quaders zentriert angeordnet. Die Referenz-

renzelektrode 18 ist $30 \times 30 \text{ mm}^2$ groß und auf der Bodenfläche zentriert angebracht. Das Raumgebiet 2 ist ein $6 \times 6 \times 6 \text{ mm}^3$ kleiner Subquader in einer Tiefe von 16 mm (die z-Koordinate der Oberkante des Subquaders beträgt 16 mm; beachte: die positive z-Achse ist nach unten gerichtet). Es ist angenommen, daß der Subquader aus Krebsgewebe besteht. Die Fig. 3 zeigt den Verlauf des elektrischen Feldes in einer vertikalen Quaderenebene im Falle homogener Leitfähigkeit. Dieselbe Ebene schneidet im Falle des inhomogenen Quaders (Quader mit Subquader anderer Leitfähigkeit) das Raumgebiet 2. Das elektrische Feld ist durch das Raumgebiet 2 deformiert, s. Fig. 4. Die Fig. 5 zeigt Differenzfeld von Fig. 3 und Fig. 4. Das durch die räumlich begrenzte Leitfähigkeits-Inhomogenität von extern angeregte dipolartige elektrische Polarisationsfeld ist sichtbar.

Die jeweilige Signalstärke hängt von der Größe und von der frequenzabhängigen komplexen Leitfähigkeit des betrachteten Raumgebiets 2 ab. Die Lokalisierung und Identifizierung von räumlich begrenzten Gebieten 2 wird auf das Auffinden und die Bestimmung der Stärke derartiger bioelektrischer Signalquellen zurückgeführt, indem die von den eingespeisten Strömen erzeugten Potentiale auf der Oberfläche des Gewebeabschnittes 4 an M Elektrodenorten bzw. die von den angelegten Spannungen im Gewebeabschnitt 4 erzeugten Ströme an den M Elektrodenorten gemessen werden und einer Auswertung zugeführt werden. Da die Frequenzabhängigkeit der Impedanz in den begrenzten Raumgebieten 2 eine wichtige Größe zum Charakterisieren des entsprechenden Gewebes darstellt, können von der Stromquelle Ströme mit N unterschiedlichen Frequenzen, die z.B. im Bereich von 10 bis 50 kHz liegen, erzeugt und dem Gewebeabschnitt 4 zugeführt werden.

Die Meßwerteaufbereitung 16 umfaßt z.B. Meßverstärker, Filter und Analog-Digital-Wandler. Die Meßwerteaufbereitung 16 ist

mit einem oder mehreren Dateneingängen eines elektronischen Rechners 20 verbunden. Neben den Meßwerten wird dem Rechner ein Modell 22 des Gewebeabschnitts 4 zur Verfügung gestellt, mit dessen Hilfe die oben erwähnten bioelektrischen Signalquellen lokalisiert und identifiziert werden, wie weiter unten noch beschrieben ist. Das Ergebnis, z.B. in Form einer graphischen Darstellung des Gewebeabschnitts, worin der Ort der Signalquellen und damit der Raumgebiete 2 markiert ist, sowie eine die Signalaktivität in Abhängigkeit der Stromfrequenzen charakterisierende Größe dargestellt ist, erfolgt über einen Monitor 24. Da das Modell 22 abhängig ist von erzeugtem Strommuster im Gewebeabschnitt 4 bzw. dem Einspeisort, ist eine übergeordnete Eingabe und Steuerung 26 vorgesehen, womit die Anzahl und der Ort der Speiseelektroden 8 bzw. der Spannungselektroden 8, der Wert der Strom- bzw. Spannungsfrequenz und das Modell vorgegeben werden.

Wie schon oben erwähnt, nutzt das Verfahren zur Lokalisierung und Identifizierung aus, daß hinreichend begrenzte Raumgebiete 2, die eine andere Impedanz haben als das umliegende Gebiet 4, von den extern eingespeisten Wechselströmen bzw. den extern angelegten Wechselspannungen elektrisch polarisiert werden. Die jeweilige Signalstärke hängt von der Größe und von der frequenzabhängigen komplexen Leitfähigkeit des betrachteten Impedanzinhomogenitätsgebiets ab. Das Erkennen von Impedanzänderungen, wie sie z.B. Tumore darstellen, ist somit auf das Auffinden und die Bestimmung der Stärke der oben genannten bioelektrischen Signalquellen zurückgeführt.

Um auch mehrere bei einer Folge von Strom- bzw. Spannungsfrequenzen aktivierten fokale Signalquellen orten zu können, werden die gemessenen Potentialwerte einem Bearbeitungs- und Auswertungsverfahren unterworfen, wie es ähnlich für die Lokalisierung von zeitlich überlappenden multifokalen bioelektrischen Aktivitäten in der eingangs schon zitierten Veröf-

fentlichung von Elbert et al. beschrieben ist. Dieses ursprünglich für raum-zeitliche Meßdaten entwickelte Multidipol-Lokalisierungsverfahren wird hier auf Raum-Frequenz-Meßdaten angewendet. Die Auswertung erfolgt über ein entsprechendes Programm auf dem Rechner 20. Eingabedaten sind zum einen die von den Indices m der Strom- bzw. Spannungsfrequenzen abhängigen Elemente der einer Meßwertmatrix E (Verfahrensschritt 102). Die Meßwertmatrix E kann demnach in der folgenden Form angegeben werden:

$$E = \begin{pmatrix} e_1(\omega_1) & \cdots & e_1(\omega_N) \\ \vdots & & \vdots \\ e_M(\omega_1) & \cdots & e_M(\omega_N) \end{pmatrix}$$

Als weitere Eingangsgröße (Verfahrensschritt 103) wird ein dem Volumenleitermodell des zu untersuchenden Gewebeabschnitts entsprechendes vektorielles Führungsfeld (engl. lead field) $\underline{\tilde{L}}(\vec{r})$ aufgestellt, das eine Beschreibung der Elektroden hinsichtlich ihrer Orte und Beschaffenheit, wie z.B. ausgeht oder punktförmig, beinhaltet. Das vektorielle Führungsfeld ist abhängig von der Art der Meßwerte (Potential- oder Stromwerte), vom Meßort und vom potentiellen Signalort \vec{r}_s und läßt sich in Vektorschreibweise wie folgt darstellen:

$$\underline{\tilde{L}}(\vec{r}_s) = (\underline{L}_x(\vec{r}_s), \underline{L}_y(\vec{r}_s), \underline{L}_z(\vec{r}_s))$$

25 wobei $\underline{L}_x = \begin{pmatrix} L_{x1} \\ \vdots \\ L_{xm} \\ \vdots \\ L_{xM} \end{pmatrix}, \quad \underline{L}_y = \begin{pmatrix} L_{y1} \\ \vdots \\ L_{ym} \\ \vdots \\ L_{yM} \end{pmatrix}, \quad \underline{L}_z = \begin{pmatrix} L_{z1} \\ \vdots \\ L_{zm} \\ \vdots \\ L_{zM} \end{pmatrix}$

jeweils ein M-dimensionales Feld im M-dimensionalen Datenraum darstellt, mit $1 \leq m \leq M$ als Indices der entsprechenden Meßorte im Modell;

Der Unterstrich bezeichnet demnach die M-dimensionale Zusammenfassung der Führungsfelder zu den M Elektrodenorten.

- 5 In einem ersten Bearbeitungsschritt 104 im Programm wird die Datenmatrix E einer Singulärwertzerlegung unterworfen, gemäß

$$E = USV^T$$

- 10 Aus der Singulärwertzerlegung erhält man eine nur von räumlichen Indices der Elektroden abhängige M x M Matrix U, eine diagonale Singulärwertmatrix S und eine nur von Frequenzindices abhängige Matrix V.

- 15 Die Singulärwertzerlegung liefert die numerisch dominanten Singulärwerte und die damit verknüpften Spaltenvektoren

$$\underline{u}_1, \dots, \underline{u}_n, \dots, \underline{u}_{N_{\text{dom}}}$$

- 20 Der Unterstrich bedeutet wiederum die M-dimensionale Zusammenfassung der den M Elektrodenorten zugehörigen Spaltenvektoren. Numerisch dominant bedeutet, daß die Singulärwerte $S_1, \dots, S_{N_{\text{dom}}}$ numerisch größer sind als die restlichen Singulärwerte.

- 25 In einem weiteren Bearbeitungsschritt 106 werden für jeden potentiellen Signalort des Volumenleitermodells entsprechend dem Gaußschen Quadratmittelverfahren die Lösung des folgenden Gleichungssystems bestimmt:

30

$$\sum_{n=1}^{N_{\text{dom}}} c_n \begin{pmatrix} \vec{r}_s \\ \underline{u}_n \end{pmatrix} \equiv \underline{L} \begin{pmatrix} \vec{r}_s \\ \underline{d} \end{pmatrix} \cdot \hat{d}$$

Hierbei sind die Koeffizienten c_n und zwei unabhängige Komponenten eines frequenzunabhängigen dreidimensionalen Einheitsvektors \hat{d} die zu berechnenden Unbekannten.

- 5 Im nächsten Bearbeitungsschritt 108 wird für jeden potentiellen Signalort des Volumenleiters ein Wert einer Zielfunktion F berechnet. Als Zielfunktion F wird dabei der Zusammenhang

$$\begin{aligned}
 F &= \left\| \sum_{n=1}^{N_{\text{dom}}} c_n \left(\vec{r}_s \right) \underline{u}_n - \underline{L} \left(\vec{r}_s \right) \cdot \hat{d} \right\|^2 \\
 10 \quad &= \sum_{m=1}^M \left[\sum_{n=1}^{N_{\text{dom}}} c_n \left(\vec{r}_s \right) \underline{u}_m \cong \underline{L}_m \left(\vec{r}_s \right) \cdot \hat{d} \right]^2
 \end{aligned}$$

analysiert.

- Eine Extremwertanalyse der Zielfunktion liefert S ($S \geq 0$) Minima entsprechend der Anzahl der Raumgebiete mit unterschiedlicher elektrischer Impedanz (Bearbeitungsschritt 110). Die
- 15 Minima der Zielfunktion werden mit den Orten $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_S$ der Signalquellen identifiziert und auf z.B. dem Monitor 24 ausgegeben, deren von der Frequenz abhängige Aktivitäten
- 20 $\vec{d}_1(\omega), \dots, \vec{d}_S(\omega)$ noch zu bestimmen sind.

- Die Signalaktivitäten $\vec{d}_1(\omega), \dots, \vec{d}_S(\omega)$ lassen sich aus einer verallgemeinerten Inversion der Beziehung zwischen den M Meßwerten $\underline{e}(\omega) = (e_1(\omega), \dots, e_M(\omega))^T$ bei gegebenen Strom- bzw. Span-
- 25 nungsfrequenz und den zu einem Vektor zusammengefaßten Signalaktivitäten $\underline{d}(\omega) = (\vec{d}_1(\omega), \dots, \vec{d}_S(\omega))$ in Abhängigkeit von der Strom- bzw. Spannungsfrequenz bestimmen. Das Frequenzverhal-

ten der Signalaktivitäten ist mit der gewebespezifischen komplexen Leitfähigkeit verknüpft. Es ist

$$e(\omega) = \Lambda \underline{d}(\omega),$$

wobei eine $M \times 3S$ Matrix ist, die wie folgt aufgestellt werden kann

$$\Lambda = (\underline{L}_x(\bar{r}_1), \underline{L}_y(\bar{r}_1), \underline{L}_z(\bar{r}_1), \dots, \underline{L}_x(\bar{r}_S), \underline{L}_y(\bar{r}_S), \underline{L}_z(\bar{r}_S))$$

Aus der verallgemeinerten Inversion dieser Beziehung lassen sich dann im Bearbeitungsschritt 112 die Signalaktivitäten aus den gemessenen Potential- bzw. Stromwerten bestimmen:

$$\underline{d}(\omega) = (\Lambda^T \Lambda)^{-1} \Lambda^T \underline{e}(\omega)$$

Die frequenzabhängigen Signalaktivitäten werden ebenfalls auf dem Monitor in geeigneter Form, z.B. als Diagramm ausgegeben.

Die Kenntnis der Signalaktivität in Abhängigkeit von der Strom- bzw. Spannungsfrequenz erlaubt eine Gewebecharakterisierung, die dann durch Vergleich der gemessenen Signalaktivität und typischen Signalaktivitäten der einzelnen Gewebeklassen ermittelt wird.

Patentansprüche

1. Verfahren zum Lokalisieren und Identifizieren von Signalquellen mindestens eines begrenzten Raumgebiets (2) in einem biologischen Gewebeabschnitt (4), welches Raumgebiet (2) eine vom übrigen Gewebeabschnitt (4) verschiedene elektrische Impedanz besitzt, wobei der übrige Gewebeabschnitt (4) eine im wesentlichen räumlich konstante elektrische Impedanz aufweist, mit den Schritten:

- Messen (102) von elektrischen Potentialwerten ϕ_m bzw. Stromwerten j_m an mehreren Meßorten $1 \leq m \leq M$ auf einer Oberfläche des Gewebeabschnittes (4), welche Potentialwerte sich aufgrund einer Folge von elektrischen Strömen bzw. elektrischen Spannungen mit unterschiedlicher Frequenz ω_i mit $1 \leq i \leq N$ durch den Gewebeabschnitt bzw. welche Stromwerte sich aufgrund einer Folge von elektrischen Spannungen mit unterschiedlicher Frequenz ω_i mit $1 \leq i \leq N$ zwischen mindestens einer Referenzelektrode und mindestens einer Meßelektrode, die sich auf der Oberfläche des Gewebeabschnittes befinden, einstellen.

- Lokalisieren und Identifizieren von das Raumgebiet charakterisierenden Signalquellen aus den an den Meßorten gemessenen Potential- bzw. Stromwerten ϕ_m bzw. j_m mit Hilfe eines für raumzeitliche Meßwerte entwickelten Verfahrens, wobei anstelle der zeitabhängigen Meßwerte die an den Meßorten gemessenen frequenzabhängigen Potentialwerte ϕ_m bzw. Stromwerte j_m als Eingangsgrößen verwendet werden und wobei Ausgangsgrößen Ort und frequenzabhängige Aktivität der Signalquellen ausgegeben werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, , d a d u r c h g e -
 k e n n z e i c h n e t , d a ß z u m L o k a l i s i e r e n u n d I d e n t i -
 f i z i e r e n d e r S i g n a l q u e l l e n e i n d e m M o d e l l d e s G e w e b e a b -
 s c h n i t t s (4) u n d d e r A r t d e r M e s s u n g (P o t e n t i a l - o d e r S t r o m -
 5 m e s s u n g) e n t s p r e c h e n d e s v e k t o r i e l l e s F ü h r u n g s f e l d (103) b e -
 r e i t g e s t e l l t w i r d , w e l c h e s a b h ä n g i g i s t v o n i n d e m V o l u m e n -
 l e i t e r a n g e o r d n e t e n p o t e n t i e l l e n S i g n a l o r t e n \vec{r}_s u n d d e n M e ß -
 o r t e n e n t s p r e c h e n d e n M o d e l l - M e ß o r t e n \vec{r}_m a u f d e r O b e r f l ä c h e
 d e s V o l u m e n l e i t e r s , d a ß d i e e l e k t r i s c h e n M e ß w e r t e (P o t e n t i a l -
 10 o d e r S t r o m w e r t e) z e r l e g t w e r d e n (104) i n S i g n a l w e r t e , d i e a l s
 B a s i s v e k t o r e n $\underline{u}_1, \dots, \underline{u}_n, \dots, \underline{u}_{N_{dom}}$ z u e i n e m S i g n a l r a u m U_{sig}
 g e h ö r e n , u n d w e i t e r e W e r t e , d i e z u e i n e m z u m S i g n a l r a u m U_{sig}
 o r t h o g o n a l e n R a u m U_{sig} g e h ö r e n , d a ß f ü r j e d e n p o t e n t i e l l e n
 S i g n a l o r t \vec{r}_s i m V o l u m e n l e i t e r e i n m i t d e m F ü h r u n g s f e l d
 15 $\vec{L}(\vec{r}_s)$ v e r k n ü p f t e r E i n h e i t s v e k t o r \hat{d} e i n e r S i g n a l a k t i v i t ä t
 u n d m i t d e n B a s i s v e k t o r e n \underline{u}_n v e r k n ü p f t e K o e f f i z i e n t e n c_n s o
 b e s t i m m t w e r d e n , d a ß f ü r a l l e M o d e l l - M e ß o r t e \vec{r}_m e i n e b e s t -
 m ö g l i c h e Ü b e r e i n s t i m m u n g z w i s c h e n d e m M o d e l l d e s G e w e b e a b -
 s c h n i t t s u n d d e n S i g n a l w e r t e n b e s t e h t (106), d a ß f ü r j e d e n
 20 p o t e n t i e l l e n S i g n a l o r t \vec{r}_s e i n W e r t e i n e r Z i e l f u n k t i o n F b e -
 s t i m m t w i r d (108), w e l c h e Z i e l f u n k t i o n A b w e i c h u n g e n z w i s c h e n
 d e m M o d e l l u n d d e n S i g n a l w e r t e n u m f a ß t , d a ß j e d e s M i n i m u m d e r
 Z i e l f u n k t i o n a l s O r t $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_S$ e i n e r S i g n a l a k t i v i t ä t
 $\vec{d}_1, \dots, \vec{d}_S$ i d e n t i f i z i e r t w i r d u n d d a ß a u s d e n g e m e s s e n e n P o -
 25 t e n t i a l w e r t e n $\Phi(\omega) = (\phi_1(\omega), \dots, \phi_M(\omega))$ u n d d e n d u r c h d i e O r t e
 $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_S$ d e r S i g n a l a k t i v i t ä t e n $\vec{d}_1, \dots, \vec{d}_S$ b e s t i m m t e n F ü h -

rungsfelder $L(\vec{r}_1), \dots, L(\vec{r}_S)$ eine Frequenzabhängigkeit
 $\vec{d}_1(\omega), \dots, \vec{d}_S(\omega)$ jeder Signalaktivität bestimmt wird (112).

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet,
 5 daß die Basisvektoren \underline{u}_n im Signalraum U_{sig} über eine Singulärwertzerlegung der in Matrixform vorliegenden elektrischen Meßdaten (Potential- oder Stromwerte) gemäß

$$E = USV^T$$

10 bestimmt werden (104), wobei U eine nur von Indices der Meßorte abhängige Matrix, S eine diagonale Singulärwertmatrix und V eine nur von Frequenzindices abhängige Matrix darstellt, und daß als Basisvektoren des Signalraums U_{sig} nur
 die Spaltenvektoren \underline{u}_n mit $1 \leq n \leq N_{\text{dom}}$ der Matrix U weiter-
 15 bearbeitet werden, die mit numerisch dominanten Singulärwerten verknüpft sind, wobei N_{dom} Index des letzten numerisch dominanten Singulärwerts bedeutet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet,
 20 daß der mit dem Führungsfeld verknüpfte Einheitsvektor und die mit den Basisvektoren verknüpften Koeffizienten als Lösungen eines Gleichungssystems im Sinne des Gaußschen Quadratmittelverfahrens

25

$$\sum_{n=1}^{N_{\text{dom}}} c_n \begin{pmatrix} \vec{r}_S \\ \underline{u}_n \end{pmatrix} \equiv \vec{L} \begin{pmatrix} \vec{r}_S \\ \vec{d} \end{pmatrix} \cdot \hat{}$$

bestimmt werden (106), wobei N_{dom} die Anzahl der numerisch dominanten Singularwerte ist.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Zielfunktion gemäß dem Zusammenhang

$$F = \left\| \sum_{n=1}^{N_{\text{max}}} c_n \begin{pmatrix} \vec{r}_s \end{pmatrix} \underline{u}_n - \underline{L} \begin{pmatrix} \vec{r}_s \end{pmatrix} \cdot \underline{\hat{d}} \right\|^2$$

5

bestimmt wird und daß die Minima der Zielfunktion an den Orten $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_S$ als Orte tatsächlicher Signalaktivität bestimmt werden (108).

10 6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Frequenzabhängigkeit der Signalaktivitäten $\underline{d} = (\vec{d}_1, \dots, \vec{d}_S)$ Zielfunktion an den Orten $\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_S$ gemäß dem Zusammenhang

$$\underline{d}(\omega) = (\Lambda^T \Lambda)^{-1} \Lambda^T \underline{e}(\omega)$$

15

bestimmt werden (112), wobei

$$\Lambda = (\underline{L}(\vec{r}_1), \dots, \underline{L}(\vec{r}_S)) \text{ und}$$

$$\underline{e}(\omega) = (e_1(\omega), \dots, e_M(\omega))^T \text{ bedeutet.}$$

20

1/5

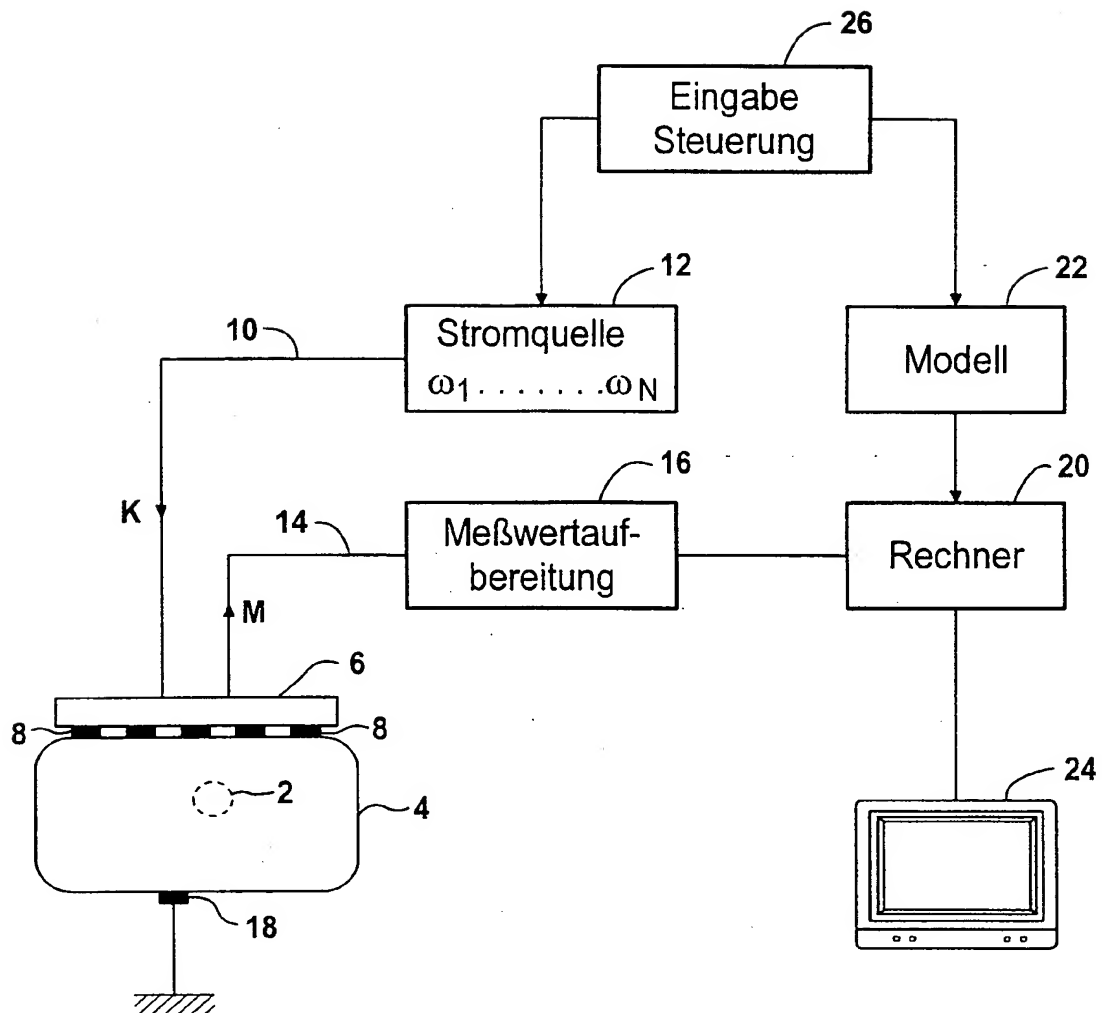


FIG 1

2/5

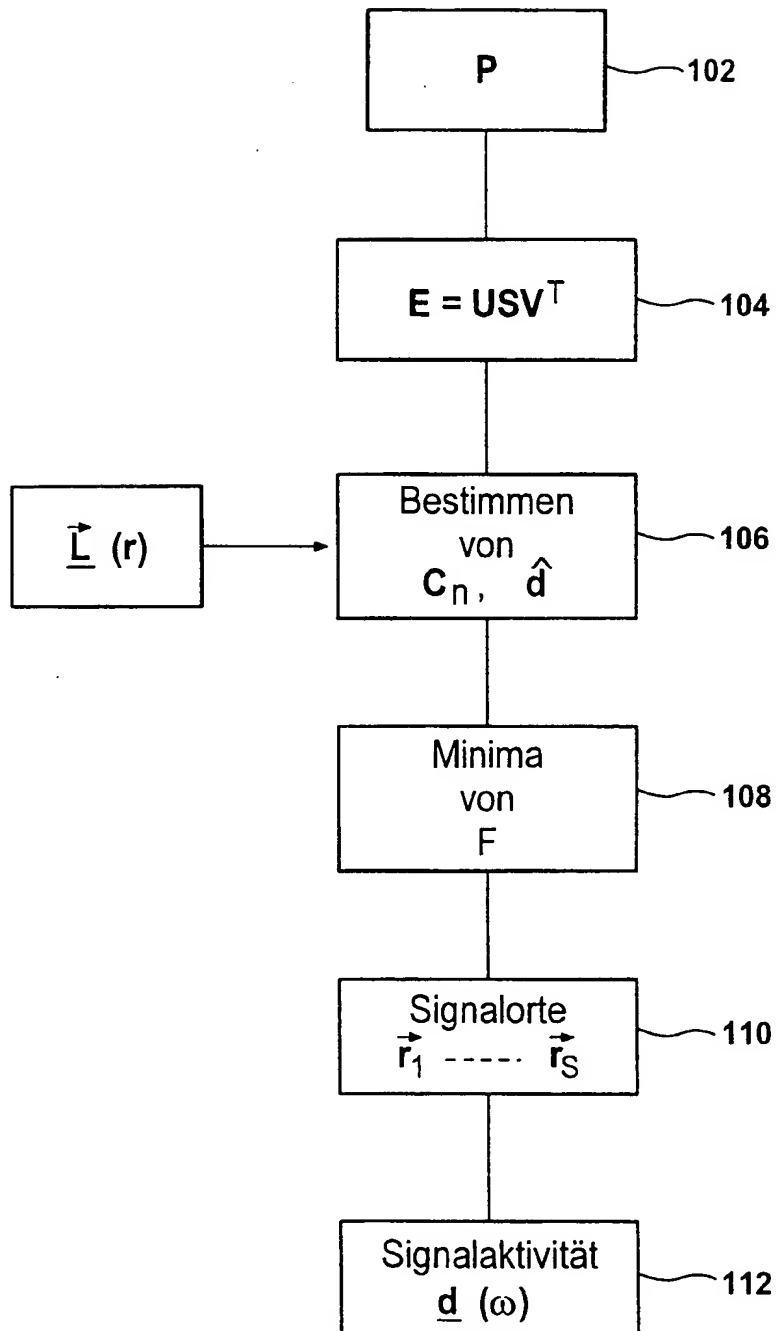


FIG 2

3/5

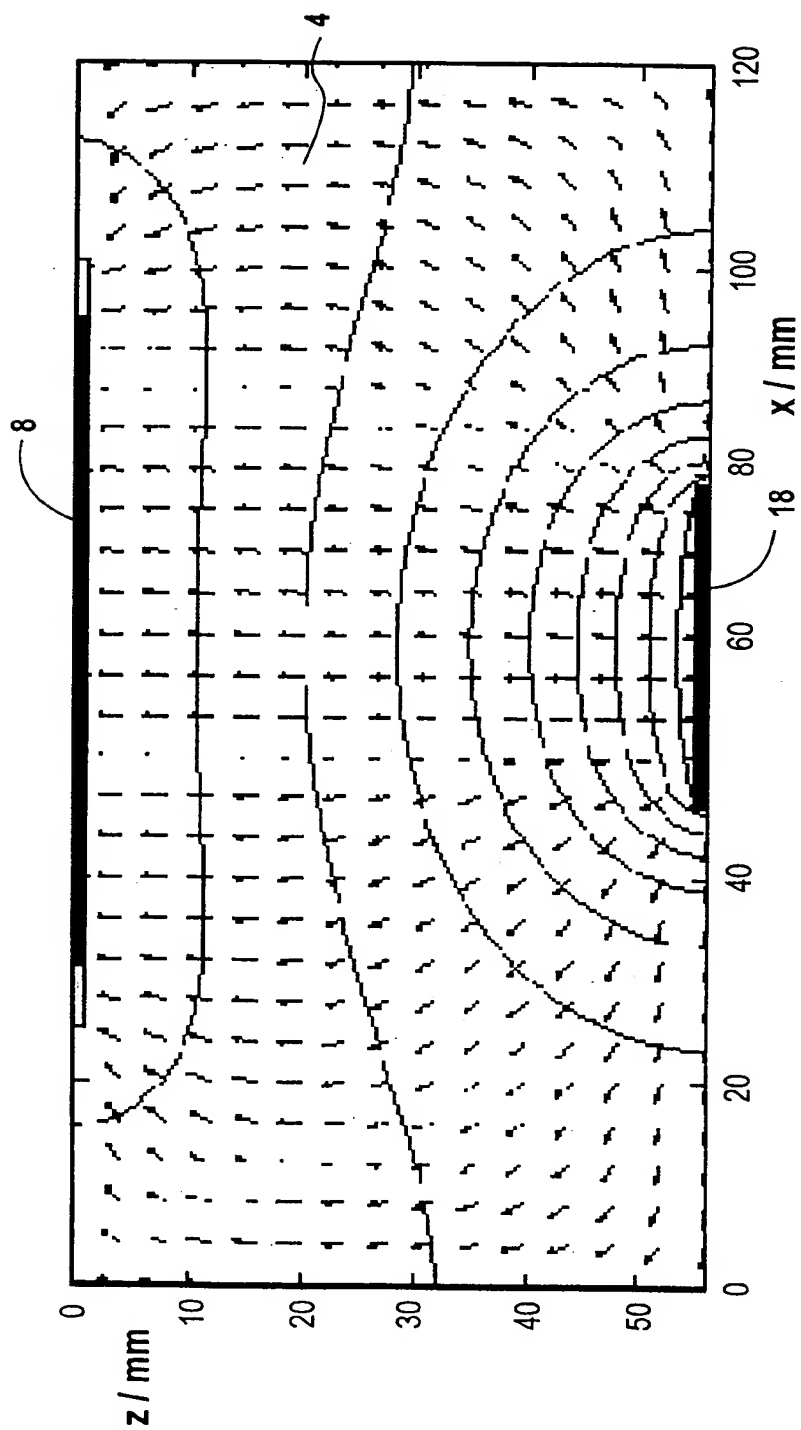
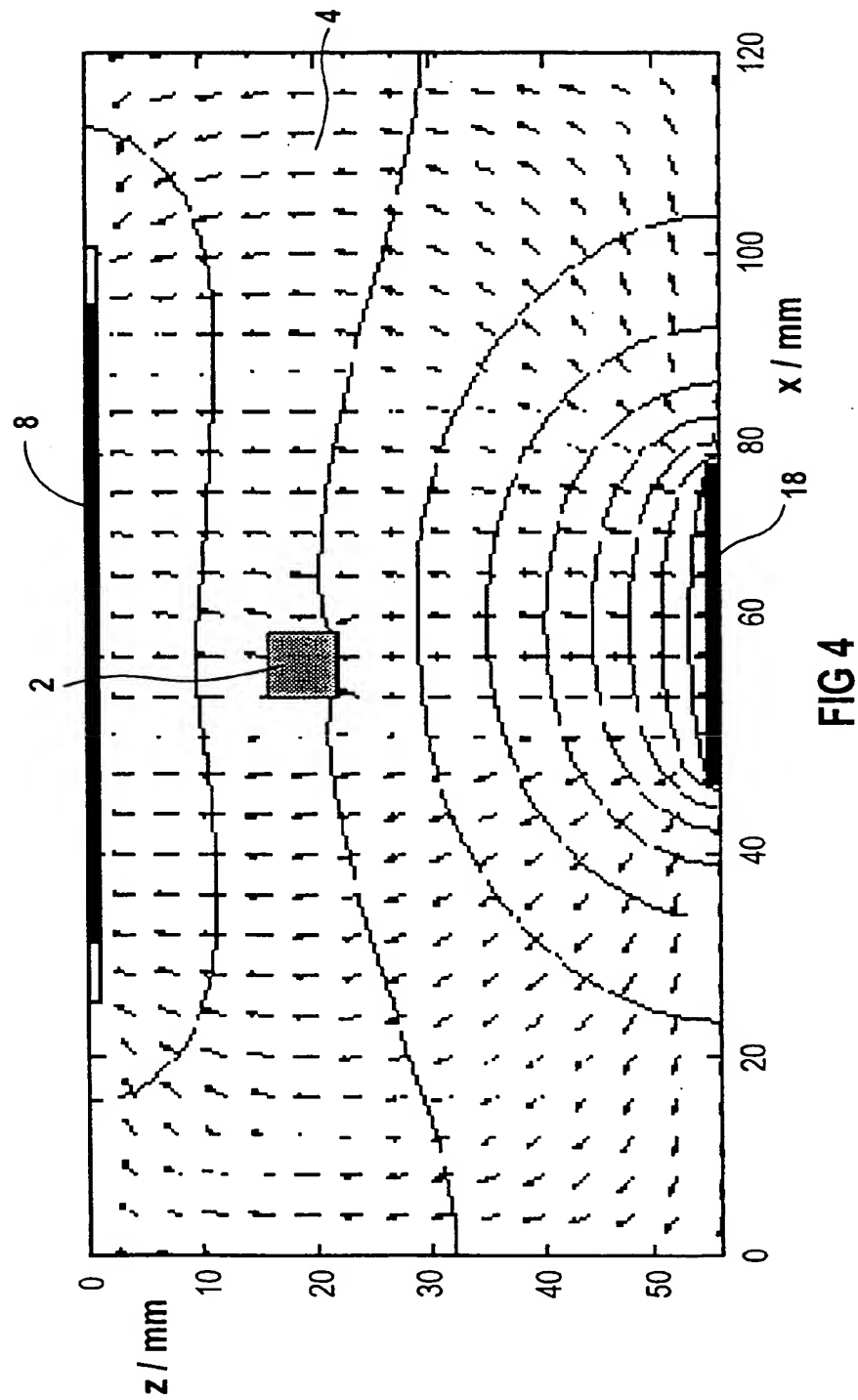
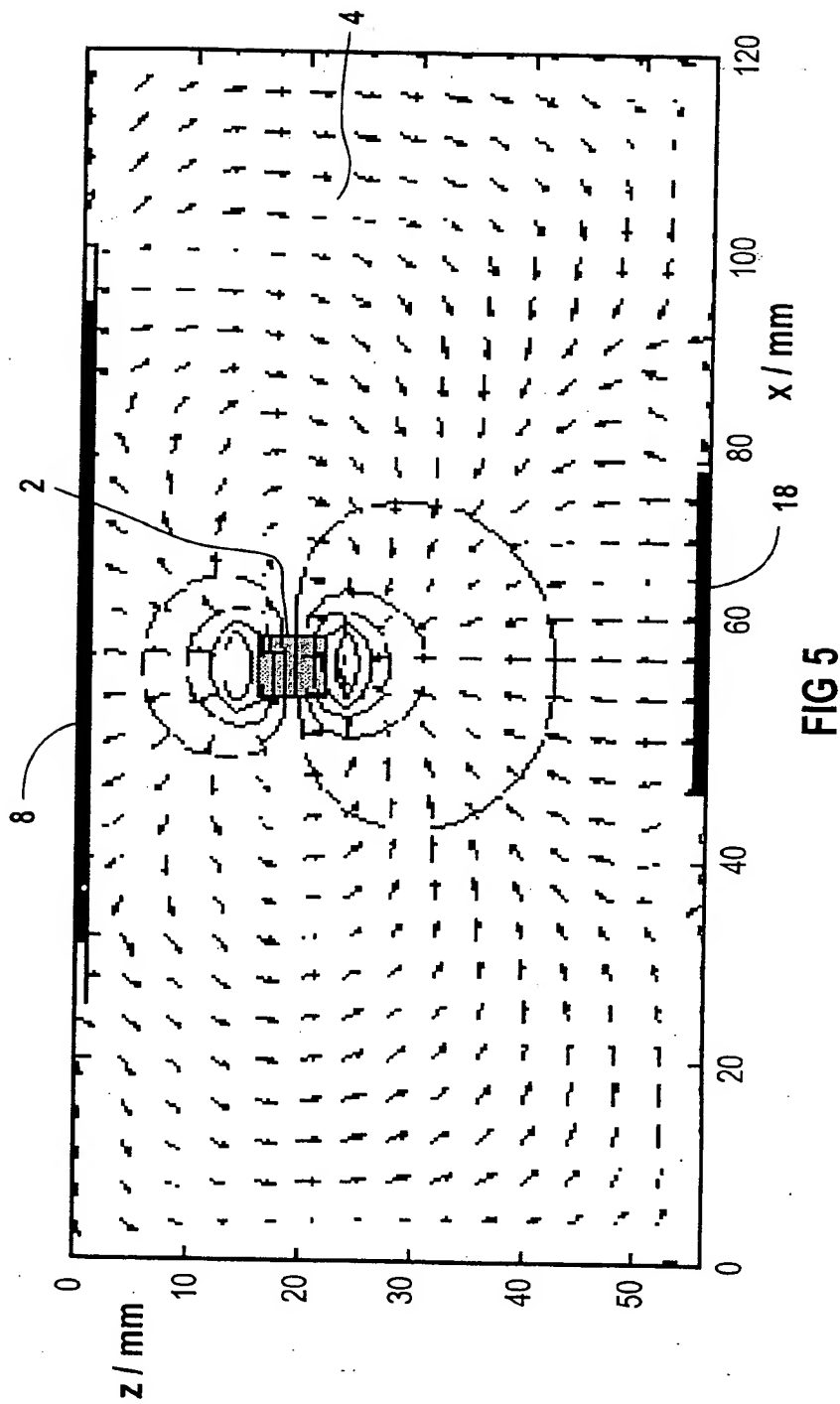


FIG 3

4/5



5/5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 99/00881

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61B5/05

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 12439 A (PEARLMAN) 2 May 1996 (1996-05-02) page 18, line 2 - line 29 ---	1
X	US 5 143 079 A (FREI & AL) 1 September 1992 (1992-09-01) claim 7 ---	1
A	US 5 228 443 A (GENERAL ELECTRIC) 20 July 1993 (1993-07-20) column 2, line 23 - column 4, line 50 -----	1,2

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

24 August 1999

Date of mailing of the international search report

01/09/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lemercier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/DE 99/00881

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9612439 A	02-05-1996	AU 705041 B	13-05-1999
		AU 2591095 A	15-05-1996
		CA 2203405 A	02-05-1996
		CN 1166779 A	03-12-1997
		EP 0788329 A	13-08-1997
		HU 77227 A	02-03-1998
		JP 10512462 T	02-12-1998
		NZ 287251 A	24-09-1998
		US 5810742 A	22-09-1998
US 5143079 A	01-09-1992	IL 91193 A	19-01-1996
US 5228443 A	20-07-1993	DE 4309135 A	30-09-1993
		JP 6007312 A	18-01-1994

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In: itionales Aktenzeichen

PCT/DE 99/00881

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61B5/05

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 12439 A (PEARLMAN) 2. Mai 1996 (1996-05-02) Seite 18, Zeile 2 - Zeile 29 ---	1
X	US 5 143 079 A (FREI & AL) 1. September 1992 (1992-09-01) Anspruch 7 ---	1
A	US 5 228 443 A (GENERAL ELECTRIC) 20. Juli 1993 (1993-07-20) Spalte 2, Zeile 23 - Spalte 4, Zeile 50 -----	1,2

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

24. August 1999

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

01/09/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Lemercier, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In .tionales Aktenzeichen
PCT/DE 99/00881

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9612439 A	02-05-1996	AU 705041 B	13-05-1999
		AU 2591095 A	15-05-1996
		CA 2203405 A	02-05-1996
		CN 1166779 A	03-12-1997
		EP 0788329 A	13-08-1997
		HU 77227 A	02-03-1998
		JP 10512462 T	02-12-1998
		NZ 287251 A	24-09-1998
		US 5810742 A	22-09-1998
US 5143079 A	01-09-1992	IL 91193 A	19-01-1996
US 5228443 A	20-07-1993	DE 4309135 A	30-09-1993
		JP 6007312 A	18-01-1994